

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP00109466



#2  
REC'D 17 NOV 2000

WIPO

PCT

4  
**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 199 46 341.7

**Anmeldetag:** 28. September 1999

**Anmelder/Inhaber:** Aventis CropScience GmbH, Berlin/DE  
(vormals: Hoechst Schering AgrEvo GmbH)

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung substituierter Phenyl-  
sulfonylharnstoffe aus Sulfohalogeniden

**IPC:** C 07 D 251/12

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. Oktober 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident  
Im Auftrag

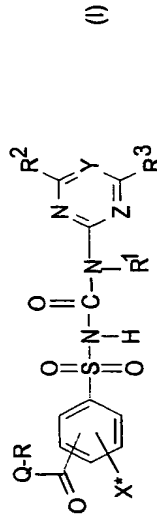
Faust

## Beschreibung

- 5 Verfahren zur Herstellung substituierter Phenylsulfonylharnstoffe aus Sulfonhalogeniden

Die Erfindung betrifft das technische Gebiet der chemischen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen aus der Reihe herbizider Phenylsulfonylharnstoffe und deren Zwischenprodukte.

- 10 Eine Reihe von substituierten Phenylsulfonylharnstoffen sind als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren beschrieben worden. Innerhalb der Gruppe der Phenylsulfonylharnstoffe werden solche mit einer Carboxygruppe oder einer Carbonsäurederivatgruppe am Phenylring besondere synthetische Fragen auf. Von Interesse sind die aus EP-A-007687 oder WO-A-92/13845 bekannten Verbindungen der Formel (I) und deren Salze,



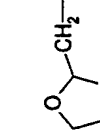
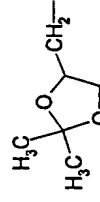
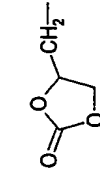
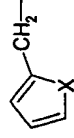
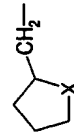
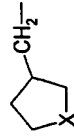
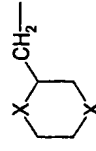
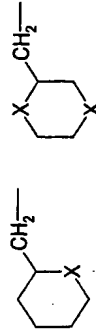
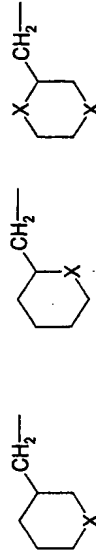
- 20 worin

Q Sauerstoff, Schwefel oder -N(R''),

X\* Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Methoxy, vorzugsweise Wasserstoff oder Iod, insbesondere Iod,

- 25 Y, Z unabhängig voneinander CH oder N, wobei Y und Z nicht gleichzeitig CH sind,

R Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkynyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das ein- bis vierfach durch Reste aus der Gruppe Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, CN, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy]-carbonyl und (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl substituiert ist; oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das unsubstituiert oder durch Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio und Halogen substituiert ist; (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl; Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, das im Phenylrest unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Haloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy]-carbonyl, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]-carbonyloxy, Carbonamid, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]-aminocarbonyl und Nitro substituiert ist; oder einen Rest der Formeln A-1 bis A-10



worin

- 15 X O, S, S(O) oder SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, wobei jeder beiden letztgenannten Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy substituiert ist;

- 20 R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylthio,

- wobei jeder der letztgenannten drei Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Halogen oder ein- oder zweifach durch  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_3)$ -Alkylthio substituiert ist; oder einen Rest der Formel  $NR^6R^8$ ,  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_4)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_4)$ -Alkinyl,  $(C_3-C_4)$ -Alkenyloxy oder  $(C_3-C_4)$ -Alkinyloxy;
- 5  $R^4$  Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy und  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_4)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_4)$ -Haloalkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy bedeuten.

- 10 Die Salze der Verbindungen (I) sind Verbindungen, in denen das Wasserstoffatom in der  $SO_2NH$ -Gruppe des Sulfonylharnstoffs durch ein Kation ersetzt ist, vorzugsweise ein physiologisch verträgliches und im Pflanzenschutz einsetzbares Kation, insbesondere ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallkation oder ein gegebenentfalls substituiertes Ammoniumion, inklusive quartäre Ammoniumionen.
- 15 Beispiele für Kationen sind das Natrium-, Kalium- und Ammoniumion.

- Von besonderem Interesse sind Verbindungen der Formel (I) oder deren Salze, worin die Gruppe der Formel -CO-Q-R in Orthostellung zur Sulfonylgruppe des Sulfonylharnstoffs (I) steht. Bevorzugt sind Verbindungen (I) oder deren Salze, worin Q = Sauerstoffatom,  $X^* =$  Wasserstoff oder Halogen, vorzugsweise Iod,  $R = (C_1-C_4)$ -Alkyl;  $(C_2-C_4)$ -Alkenyl;  $(C_2-C_4)$ -Alkinyl;  $(C_1-C_4)$ -Haloalkyl, oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy $(C_1-C_4)$ -alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, insbesondere Methyl bedeuten. Weiter bevorzugt sind Verbindungen (I) und deren Salze, worin die Gruppe der Formel -CO-Q-R in Orthostellung zur Sulfonylgruppe des Sulfonylharnstoffs,  $X^* =$  Halogen, vorzugsweise Iod, und  $X^*$  in Parastellung zur Gruppe der Formel -CO-Q-R steht.
- 25

- Genäß WO-A-92/13845 ist bekannt, die Verbindungen (I) oder deren Salze aus entsprechend substituierten Phenylsulfonylisocyanaten durch Umsetzung mit 30 heterocyclischen Aminen, beispielsweise 2-Amino-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin oder 2-Amino-4,6-dimethoxy-pyrimidin, herzustellen. Die Phenylsulfonylisocyanate

- andererseits sind beispielsweise aus den entsprechenden Phenylsulfochloriden nach Ammonolyse zu Sulfonamiden und Umsetzung der Sulfonamide zu den Sulfonylisocyanaten nach Standardmethoden zugänglich.
- 5 Zur Durchführung der Ammonolyse kann beispielsweise das Sulfonylchlorid in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) gelöst und Ammoniakgas eingeleitet werden (vgl. WO-A-92/13845).
- Als Standardmethode zur Herstellung des substituierten Phenylsulfonylisocyanats aus dem erhaltenen Phenylsulfonamid kommt die sequentielle Behandlung der Phenylsulfonamids mit Thionylchlorid und Phosgen in Frage, gegebenenfalls in 10 Gegenwart katalytischer Mengen einer Base wie Pyridin; vgl. WO-A-92/13845, Beispiel 11. Alternativ kann das Phenylsulfonamid auch mit einem Alkylisocyanat unter Verwendung sterisch gehinderter Aminbasen als Katalysatoren zu dem entsprechend substituierten N-Alkyl-N'-phenylsulfonylisocyanat umgesetzt werden, der dann zum substituierten Phenylsulfonylisocyanat phosgeniert wird; vgl. auch WO-A-92/13845, Beispiel 12. Vergleichbare Umsetzungen sind auch für strukturell andere Phenyl- oder Heteroarylsulfonamide zur Herstellung der Sulfonylisocyanate beschrieben; siehe z. B. US-A-4,647,303, EP-A-460,294, EP-A-018,385, EP-A-072,742.
- 15
- 20 Bekannt ist auch die direkte Umsetzung von Aryl- oder Heteroarylsulfonamiden mit Phosgen in Gegenwart von Alkyl- oder Cycloalkylisocyanaten und gegebenenfalls Gegenwart von sterisch gehinderte Aminbasen (US-A-4,647,303, EP-A-0584,043, EP-A-0030,138, EP-A-0184,385).

- WO-A-96/06826 beschreibt ein Verfahren zur Phosgenierung von Phenylsulfonamiden, von denen einige auch orthoständige Carboxygruppen am Phenylring aufweisen, zum entsprechend substituierten Phenylsulfonylisocyanat durch Umsetzung mit Phosgen in Gegenwart eines Katalysators, der aus Butylisocyanat und tertiären Aminen wie DABCO und/oder aus substituierten Sulfonylisocyanaten besteht. In einem Beispiel wird als Katalysator n-Butylisocyanat
- 25
- 30

In Kombination mit einer geringen Menge des Endprodukts (als ein substituiertes Sulfonylisocyanat) aus einem früheren Ansatz als Ko-Katalysator verwendet. Bei der dort bevorzugten Verfahrensweise wird das Phosgen ständig im Überschuss bezogen auf das eingesetzte Sulfonylamid gehalten.

5

Die genannten bekannten Verfahren zur Herstellung der Phenylsulfonamide, der Phenylsulfonylisocyanate und der Verbindungen der Formel (I) sind jedoch hinsichtlich der chemischen Ausbeuten, der Raum-Zeit-Ausbeuten und/oder des apparatetechnischen Aufwands unbefriedigend. Beispielsweise werden im Falle von Phenylsulfonylharnstoffen mit Carboxygruppen in 2-Stellung am Phenylrest bei der Ammonolyse Nebenprodukte wie das entsprechende Saccharinderivat gebildet.

10

Bei der Phosgenierung des entsprechend substituierten N-Alkyl-N'-phenylsulfonylharnstoffs treten häufig signifikante Mengen an substituiertem N,N'-Bis-(phenylsulfonyl)-harnstoff als Nebenprodukt auf. Diese Phosgenierungsmethode benötigt außerdem vergleichsweise lange Reaktionszeiten, insbesondere für die Anfangsphase (Einsetzen der Phosgenierung). Die Herstellung des N-Alkyl-N'-phenylsulfonylharnstoffs erfordert nach der bekannten Weise sterisch gehinderte Aminbasen, deren Einsatz und Abtrennung mit technischem und wirtschaftlichem Aufwand verbunden ist.

20

Für die bevorzugt herzustellenden Phenylsulfonylisocyanate, die im Phenylrest durch X\* = Halogen, vorzugsweise Iod, substituiert sind, sind bislang nur wenige Methoden bekannt (vgl. WO-A-92/13845). Welche Methode für derartige Verbindungen eine weitere Verbesserung der Herstellung ermöglichen könnte, ist bisher nicht bekannt gewesen. Vor allem wegen der strukturellen Besonderheiten wie z. B. der sterischen Hinderung und Reaktivität am substituierten Phenylrest dieser Verbindungen lassen sich nur wenige Ergebnisse von Verfahren mit strukturell anderen Aryl- oder Heteroarylsulfonamiden analog erwarten.

25

30 Die Umsetzung der erhaltenen Sulfonylisocyanate mit heterocyclischen Aminen zu Verbindungen der Formel (I) kann gemäß bekannten Methoden auf verschiedene

Weise erfolgen.

Standardmäßig können die Umsetzungen von Phenylsulfonylisocyanaten mit Aminopyrimidinen oder Amino-1,2,4-triazinen in einem organischen Lösungsmittel erfolgen. Als Lösungsmittel werden dabei polare aprotische Lösungsmittel wie THF und Acetonitril empfohlen (siehe z. B. EP-A-0030138, Seiten 14-15).

5

Aus SU 1233456 (1996) ist die Verwendung von N-Methylpyrrolidon (NMP) in ein aprotischen organischen Lösungsmittel zur Kupplung von Amino-1,2,4-triazinen mit Arylsulfonylisocyanaten bekannt. Bei einem Anteil von 1 bis 20 % NMP im Lösungsmittel Xylol werden Ausbeuten von etwa 80 bis 82 % innerhalb von 2 bis 4 Stunden Reaktionszeit erreicht. Die Ausbeuten sind für die Durchführung im technischen Maßstab nicht befriedigend.

10

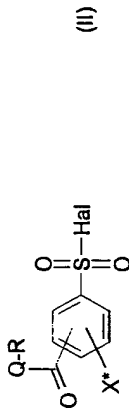
15 Nach US-A-04647303 und US-A-046029420 wird zur Beschleunigung der Kupplungsreaktion DABCO eingesetzt. Die Verwendung von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) ist im technischen Maßstab nachteilig, weil es zusätzlich eingesetzt und nachher mit besonderem Aufwand wieder abgetrennt werden muß.

20

Es besteht deshalb die Aufgabe ein alternatives Verfahren bereitzustellen, das im Vergleich zu den bekannten Verfahren hinsichtlich eines Aspekts, vorzugsweise mehrerer Aspekte vorteilhaft durchzuführen ist.

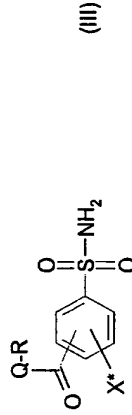
25 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der genannten Phenylsulfonylharnstoffe der Formel (I) und deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man  
a) eine Verbindung der Formel (II)

7



worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Chlor bedeutet und R, Q und X\* wie in Formel (I) definiert sind, durch Ammonolyse mit Ammoniak zur Verbindung der Formel (III) umsetzt,

5



worin R, Q und X\* wie in Formel (I) definiert sind,

10

vorzugsweise

(a1) die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittelgemisch enthaltend

(1) einen oder mehrere gegebenenfalls halogenierte aromatische

Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Xylol, Toluol, Chlorbenzol oder

Dichlorbenzol, [Lösungsmittel (1)] und

(2) ein oder mehrere polare aprotische Lösungsmittel [Lösungsmittel (2)], vorzugsweise aus der Gruppe enthaltend Nitrile, wie Acetonitril, und Ester, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbonat, -säure-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylester wie Essigsäureethylester, Essigsäureisopropylester, Essigsäure-n-butylester, Essigsäure-n-pentylester und andere Essigsäureamylester, und Ether, wie Tetrahydrofuran (THF) oder 1,2-Dimethoxyethan

(DME), Amide, wie Dimethylformamid (DMF), Ketone, wie Aceton,

Methylethylketon oder Methylisobutylketon (MIBK), und Gemische aus zwei oder mehreren der polaren Lösungsmittel,

25

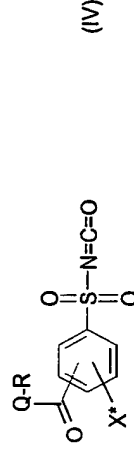
im Gewichtsverhältnis Lösungsmittel (1):Lösungsmittel (2) von 20:1 bis 1:1,

8

vorzugsweise von 10:1 bis 1,4:1 durchführt, insbesondere die genannte bevorzugte Umsetzung unter Zugabe einer Lösung der Verbindung (II) in Lösungsmittel (1) oder einem Lösungsmittelgemisch der Lösungsmittel (1) und (2) zur konzentrierten oder gesättigten Lösung von Ammoniak im Lösungsmittel (2) durchführt,

5

(b) die erhaltenen Verbindung (III) mit oder ohne Zwischenisolierung mit Phosgen zum Phenylsulfonylisocyanat der Formel (IV) umsetzt,



10

worin R, Q und X\* wie in Formel (I) definiert sind,

vorzugsweise

(b1) die Umsetzung mit Phosgen in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines oder mehrerer Isocyanate der Formel R'-NCO als

Katalysator, wobei R' ein Kohlenwasserstoffrest ist, der unsubstituiert oder substituiert ist und inklusive Substituenten vorzugsweise 1 bis 20 C-Atome,

insbesondere 1 bis 16 C-Atome aufweist, oder eines Gemisches mehrerer dieser Isocyanate als Katalysator, vorzugsweise eines oder mehrerer

Isocyanate aus der Gruppe N-Alkylisocyanate, N-Cycloalkylisocyanate und N-Arylisocyanate, beispielsweise eines N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)Alkylisocyanats aus der Gruppe enthaltend Methylisocyanat, Ethylisocyanat, n-Propylisocyanat, Isopropylisocyanat, n-, i-, sec- oder tert-Butylisocyanat, Pentylisocyanat,

Hexylisocyanat, Heptylisocyanat, Cyclohexylisocyanat und Phenylisocyanat,

insbesondere n-Butylisocyanat oder Cyclohexylisocyanat, mit oder vorzugsweise ohne Zugabe einer Aminbase oder anderen Base als

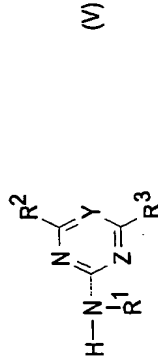
Ko-katalysator durchführt, insbesondere die Umsetzung unter Vorlage einer Menge des Sulfonylisocyanats der Formel (IV) beginnt,

25

15

20

- (c) die erhaltenen Verbindung (IV) mit oder ohne Zwischenisolierung in einem organischen Lösungsmittel mit einem Amin der Formel (V)



5

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y und Z wie in Formel (I) definiert sind,

zum Sulfonylhamstoff der Formel (I) oder dessen Salzen umsetzt,

10

vorzugsweise

(c1) die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von mehr als 110 °C und einem polaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Xylol/Essigsäureethylester oder Xylol/Acetonitril durchgeführt,

15

wobei im Verfahren mindestens einer der bevorzugten Teilschritte (a1) und (c1) durchgeführt wird.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch die erfindungsgemäßen Teilschritte (a1) und (c1) des Verfahrens sowie der Teilschritt (b1) für den Fall X\* = Halogen, vorzugsweise Iod, und deren mehrstufig kombinierte Verfahrensweise oder entsprechende Eintopfverfahren.

25

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Diesbezüglich wird insbesondere auf den Inhalt der Druckschriften EP-A-007687 und WO-A-92/13845 und dort zitierte Literatur Bezug

genommen. Der Inhalt der WO-A-92/13845 soll im übrigen hinsichtlich der Verfahrensvorschriften und der dort genannten bevorzugten Verbindungen der Formel (I) und deren Vorprodukten Bestandteil der vorliegenden Beschreibung und Erfindung sein.

- 5 Besonders bevorzugt sind für das Herstellungsverfahren Verbindungen der Formel (II), worin Q = Sauerstoffatom, X\* = Wasserstoff oder Halogen, vorzugsweise Iod, R = (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkynyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Haloalkyl, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, insbesondere Methyl bedeu und Hal = Chlor bedeutet.

10

Die Ammonolyse des Sulfochlorids (II) kann nach den üblichen Methoden für Ammonolysen durchgeführt werden, beispielsweise wie sie Handbüchern der Chemie oder in WO-A-92/13845 beschrieben sind. Eine übliche Methoden

beinhaltet die Anwendung von Ammoniakgas, das in eine Lösung des Sulfochlorids (II) in einem organischen Lösungsmittel eingeleitet wird. Als organische Lösungsmittel eignen sich beispielsweise polare aprotische Lösungsmittel wie THF oder Aceton. Die Umsetzung gelingt in der Regel bereits bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung muß entstandenes Ammoniumchlorid vom Produkt getrennt werden, was auf verschiedene und dem Fachmann geläufige Weise möglich ist.

15

20

Das in WO-A-92/13845 beschriebene Verfahren zur Ammonolyse verwendet Th als alleiniges Lösungsmittel. Das Verfahren ist bei größeren Ansatzmengen und im technischen Maß nicht befriedigend durchführbar. So werden dabei in der Regel Ausbeuten von weniger als 80% d. Th. erreicht, was vor allem auf der Entstehung von Nebenprodukten zurückzuführen ist, z. B. von Sacharin(derivaten) durch intramolekulare Reaktion.

25

Ein Gegenstand der Erfindung besteht in einem verbesserten Verfahren zur Ammonolyse, speziell das Verfahren nach der genannten bevorzugten Variante (a1). Erfindungsgemäß wird die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus Lösungsmittel (1) und Lösungsmittel (2) im Gewichtsverhältnis Lösungsmittel

30

- (1):Lösungsmittel (2) von 20:1 bis 1:1, vorzugsweise von 10:1 bis 1,4:1 durchgeführt. Dies entspricht einem Gemisch aus einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff, dem 5 bis 100 Gew.-%, vorzugsweise 10-71 Gewichtsprozent des polaren Lösungsmittels (2) zugesetzt ist.
- 5 Erfindungsgemäß ist auch das Verfahren, bei dem der Reaktionsansatz an Anfang mit einem Lösungsmittel (1) oder (2) oder einem Lösungsmittelgemisch beginnt, bei dem der Anteil des Lösungsmittels (1) oder (2) außerhalb des erfindungsgemäßen Gewichtsverhältnisses ist, sofern die Zugabe des unpolaren bzw. polaren Lösungsmittels im Laufe der Reaktion ein erfindungsgemäßes Mengenverhältnis ergibt.
- 10

Besonders bevorzugt ist Xylol als Lösungsmittel (1). Bevorzugt als polare Lösungsmittel (2) sind Acetonitril, Essigsäureethylester, Essigsäureisopropylester, Ionsäure, Essigsäure-n-butylester, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan (DME), Dimethylformamid, Methylcyclohexanon, Methylisobutyron und Gemische aus zwei oder mehreren der polaren Lösungsmittel, insbesondere Acetonitril, oder Essigsäureethylester.

15

Die Verbindung (II) kann dabei beispielsweise in dem Gemisch der Lösungsmittel (1) und (2) vorgelegt und Ammoniak als Lösung oder als Gas zugeführt werden. Alternativ kann die Verbindung (II) in einem Lösungsmittel (1) vorgelegt und Ammoniak als Lösung im Lösungsmittel (2) zugegeben werden. Weiterhin kann Ammoniak in Lösung vorgelegt und eine Lösung der Verbindung (II) zugeführt werden. Sinnvoll ist dabei sowohl eine kontinuierliche Zugabe der einen Reaktionskomponente oder eine portionsweise Zugabe. Ebenso können beide Reaktionskomponenten parallel kontinuierlich oder portionsweise in das Reaktionsgefäß gegeben werden.

20

Bevorzugt wird die Umsetzung unter Zugabe einer Lösung der Verbindung (II) im Lösungsmittel (1) oder einem Lösungsmittelgemisch der Lösungsmittel (1) und (2) zur konzentrierten oder gesättigten Lösung von Ammoniak im Lösungsmittel (2)

30

durchführt. Insbesondere bevorzugt wird dabei der Verbrauch an Ammoniak während der Reaktion durch Einleiten von Ammoniakgas ausgeglichen, so dass die Reaktionslösung stets mit Ammoniak gesättigt oder hochkonzentriert ist.

- 5 Die Reaktionstemperatur für die Ammonolyse liegt beispielsweise im Bereich von -20 °C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches, vorzugsweise im Bereich von 0 °C bis +80 °C, insbesondere im Bereich von 20 °C bis 60 °C.
- Die Reaktion kann bei Normaldruck aber auch bei Unter- oder Überdruck durchgeführt werden.
- 10

Die nach der Ammonolyse erhaltene Verbindung (III) (Phenylsulfonamid) kann mit oder ohne Zwischenisolierung mit Phosgen zum Phenylsulfonylisocyanat der Formel (IV) umgesetzt werden. Für die Bedingungen der Umsetzung kommen übliche Bedingungen zur Herstellung von Sulfonylisocyanaten aus Sulfonamiden in Frage. Beispielsweise die anfangs erwähnte, aus WO-A-92/13845 bekannte sequentielle Behandlung des Phenylsulfonamids mit Thionylchlorid und Phosgen in Gegenwart katalytischer Mengen einer Base wie Pyridin.

Alternativ kann gemäß bekannter Verfahrensweise das Phenylsulfonamid mit einem Alkylisocyanat in Gegenwart einer sterisch gehinderter organischer Base wie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) als Katalysatoren zu einem N-Alkyl-N'-phenylsulfonyl-harnstoff umgesetzt werden, der dann mit Phosgen zum substituierten Phenylsulfonylisocyanat reagiert; vgl. WO-A-92/13845, Beispiel 12.

25 Die analoge direkte Umsetzung im Eintopfverfahren ist in EP-A-0030138 beschrieben.

Für die Herstellung der Phenylsulfonylisocyanate der Formel (IV), worin X\* = Halogen, vorzugsweise Iod, bedeutet, vorzugsweise solcher Verbindungen (IV), worin die Gruppe -CO-Q-R in Orthostellung zur Sulfonylisocyanatgruppe steht und insbesondere dabei solche, worin die Gruppe X\* = Halogen in Parastellung zur

30

Gruppe -CO-Q-R steht, ergeben die genannten bekannten Verfahrensalternativen in der Regel jedoch nicht die gewünschten Ausbeuten und Reinheiten.

Erfindungsgemäß lassen sich Nachteile der genannten bekannten Methoden bei der Herstellung der bevorzugten Verbindungen (IV) vermeiden, wenn man die entsprechend substituierten Phenylsulfonamide der Formel (III) gemäß der bevorzugten Verfahrensweise (b1) mit Phosgen in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Isocyanats der genannten Formel R'-NCO als Katalysator mit oder vorzugsweise ohne Zugabe einer Aminbase oder anderen Base als Ko-katalysator zu den entsprechenden Sulfonylisocyanaten der Formel (IV) umsetzt.

Dabei ist das Verfahren ohne Zusatz von sterisch gehinderten Aminbasen bevorzugt, weil die Aminbasen sonst mit besonderem Aufwand aus dem Produkt entfernt werden müssen.

Als organische Lösungsmittel eignen sich für die Phosgenierung beispielsweise unter den Reaktionsbedingungen inerte, aprotische organische Lösungsmittel vorzugsweise

- einen gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, Xylol, Mesitylen, Chlorbenzol, Chlortoluol oder Dichlorbenzol,

- ein polares aprotisches Lösungsmittel aus der Gruppe der Alkylcarbonatsäurealkylester, vorzugsweise aus der Gruppe der (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbonatsäure-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylester wie Essigsäureethylester, Essigsäureisopropylester, Essigsäure-n-butylester, Essigsäure-n-pentylester und andere Essigsäurealkylester,

und Gemische aus zwei oder mehreren der genannten Lösungsmittel. Vorzugsweise werden in der Stufe (a) und (b) des Gesamtverfahrens die gleichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische verwendet.

Das Mengenverhältnis von Isocyanat der Formel R'-NCO zu Verbindung der Formel

30

(III) kann breit variiert werden. Zweckmäßig sind 5 bis 100 Molprozent, vorzugsweise 10 bis 50 Molprozent Isocyanat der Formel R'-NCO, bezogen auf eingesetztes Sulfonamid der Formel (III).

In der Regel setzt die Reaktion anfangs verzögert ein. Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Reaktionsgeschwindigkeit am Anfang wesentlich erhöht werden kann, wenn man als Vorlage eine Menge eines Sulfonylisocyanats, vorzugsweise eine katalytische Menge des Sulfonylisocyanats der Formel (IV), das auch hergestellt werden soll, einsetzt. Die zweckmäßige Menge kann in Vorversuchen bestimmt werden. In der Regel genügen 5 bis 20 Molprozent Verbindung (IV) als Vorlage, bezogen auf die Menge an Sulfonamid (III), um einen verzögerten Einsatz der Reaktion weitgehend zu vermeiden.

Zur Phosgenierung kann man beispielsweise die Verbindung (III) in einem organischen Lösungsmittel zusammen mit dem Isocyanat der Formel R'-NCO vorlegen und Phosgen einleiten. Alternativ kann man das Isocyanat in einem organischen Lösungsmittel vorlegen und Phosgen einleiten sowie gleichzeitig kontinuierlich oder portionsweise Sulfonamid der Formel (III) zugeben. Beim letztgenannten Verfahren ist die Konzentration des Sulfonamids während der Reaktion verhältnismäßig gering, was den Anteil an Nebenprodukten reduziert. Bevorzugt ist die Verfahrensweise mit Vorlage des Isocyanats der Formel R'-NCO und eines Teils Sulfonylisocyanat (IV) in einem organischen Lösungsmittel und anschließendem Einleiten von Phosgen.

Die Reaktionstemperatur für die Phosgenierung ist beispielsweise im Bereich von 50 °C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise im Bereich von 100 °C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, insbesondere 100 °C bis 180 °C, ganz besonders 120 bis 140 °C.

Die Reaktion kann unter Normaldruck, Überdruck oder Unterdruck durchgeführt werden. Zweckmäßig ist ein Phosgenpartialdruck im Bereich von 0,2 bis 20 bar, vorzugsweise 1 bis 6 bar.



Um einen möglichst guten Umsatz an Verbindung (III) zu erzielen, wird Phosgen vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 4 Mol, besonders 1 bis 2,5 Mol pro Mol Verbindung der Formel (III) eingesetzt. Dabei wird während der Reaktion vorzugsweise stets ein Überschuß an Phosgen eingestellt. Der Gehalt an Phosgen in der Reaktionsmischung beträgt vorzugsweise 2 Gewichtsprozent, insbesondere mehr als 5 Gewichtsprozent in der Reaktionsmischung.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemischs kann das Produkt (IV) nach üblichen Methoden isoliert werden oder aber vorzugsweise das Reaktionsgemisch nach Entfernen des Überschusses an Phosgen und des Isocyanats der Formel R'-NCO direkt für die Umsetzung zur Verbindung (I) (Kupplungsreaktion) eingesetzt werden. Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Möglichkeit einer technisch einfachen Aufarbeitung, d. h. mittels Destillation eines Teils des Lösungsmittels, gegebenenfalls unter reduziertem Druck, können gleichzeitig der Überschuß an Phosgen und das Isocyanat der Formel R'-NCO entfernt werden.

Mit der erfindungsgemäßen Phosgenierung (b1) werden in der Regel Ausbeuten von über 90% d. Th. an Verbindung (IV) erreicht, und das überraschenderweise auch für die Phosgenierung von Verbindungen (II) mit sterisch anspruchsvollen Resten (X\* = Chlor, Brom, Iod), die zu Nebenreaktionen neigen. Die Verbindungen (IV) können nach dem bevorzugten Verfahren hergestellt werden, ohne eine Aminbase als Katalysator einsetzen zu müssen. Die Reinheiten sind für eine Weiterverarbeitung ausreichend hoch. Eine Entfernung von Katalysator oder entsprechenden Salzen und deren Aufarbeitung ist entbehrlich. Die eingesetzten Lösungsmittel lassen sich technisch einfach abtrennen und für weitere Ansätze wiederverwenden. Das Verfahren ist wegen der genannten Merkmale ökonomisch und ökologisch vorteilhaft.

Die nach Stufe (b) erhaltene Verbindung (IV) kann mit oder ohne Zwischenisolierung in einem organischen Lösungsmittel mit einem Amin der genannten Formel (V) zum Sulfonylhamstoff der Formel (I) oder dessen Salzen umgesetzt werden.

Standardmäßig können die Umsetzungen von Phenylsulfonylisocyanaten mit Aminopyrimidinen oder Amino-1,2,4-triazinen in einem organischen Lösungsmittel erfolgen. Als Lösungsmittel werden dabei in der Regel polare aprotische Lösungsmittel wie THF und Acetonitril empfohlen (siehe z. B. EP-A-0030138, Seiten 14-15). Die Umsetzungen mit Verbindungen der Formel (IV) und Aminen der Formel (V) sind jedoch hinsichtlich der erreichten Reaktionsgeschwindigkeiten, der Ausbeuten und der Reinheiten oftmals nicht befriedigend. Ausbeutesteigerungen und Verminderung der Reaktionszeiten können mittels Zusatz von Katalysatoren wie sterisch gehinderten Aminbasen erfolgen, die aber nach der Reaktion wieder abgetrennt werden müssen (siehe anfangs genannte Literaturstellen).

Erfindungsgemäß können genannte Nachteile vermieden werden, wenn man die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von mehr als 110 °C, vorzugsweise 120-200 °C, insbesondere 130 bis 180 °C, und einem polaren aprotischen Lösungsmittel durchführt, wobei das Gewichtsverhältnis des unpolaren Lösungsmittel zum polaren Lösungsmittel vorzugsweise im Bereich von 20:1 bis 1:10, insbesondere von 10:1 bis 1:5, ganz besonders von 5:1 bis 1:1 ist.

Als vergleichsweise unpolare Lösungsmittel sind Toluol, Xylol, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol oder deren Gemische, vorzugsweise o-, m- oder p-Xylol oder das übliche technische Xylol (technisches Gemisch der Xylole) geeignet. Als polare aprotische Lösungsmittel sind vorzugsweise die zu Verfahrensschritt (a) genannten polaren Lösungsmittel geeignet, insbesondere die Essigsäurealkylester oder Acetonitril. Bevorzugt sind Gemische von Xylol/Essigsäureethylester oder Xylol/Acetonitril.

Die Reaktion wird bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 100 °C, vorzugsweise 20 bis 80 °C, insbesondere 40 bis 70 °C durchgeführt.

Bezogen auf ein Mol Sulfonylisocyanat der Formel (IV) werden vorzugsweise 1 bis 1,2 Mol, insbesondere 1 bis 1,1 Mol, ganz besonders 1 bis 1,05 Mol Amin der Formel (V) eingesetzt.

- 5 Das erfindungsgemäße bevorzugte Verfahren nach Variante (c1) ermöglicht den Einsatz von äquivalenten Mengen oder nahezu äquivalenten Mengen an Verbindungen (IV) und (V). Bei anderer Wahl der Lösungsmittel, beispielsweise bei Verwendung eines Lösungsmittels anstelle des erfindungsgemäßen zu verwendenden Lösungsmittelgemischs wird in der Regel kein vollständiger Umsatz erreicht oder muß für einen Umsatz der Verbindung (IV) ein größerer Überschuss an Verbindung (V) eingesetzt werden. Außerdem ist mit nur einem Lösungsmittel die Reaktionsgeschwindigkeit oft unbefriedigend niedrig. Die erfindungsgemäße Verfahrensweise ergibt dagegen meist ein Produkt in hervorragenden Ausbeute und Reinheit.

15

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs aus der Kupplung kann nach üblichen Methoden erfolgen, wobei die Sulfonylharnstoffe der Formel (I) entweder als Nichtsalze oder - nach Umsetzung mit Basen - als Salze isoliert werden können.

- 20 Besonders bevorzugt ist das Verfahren, bei dem die bevorzugten Verfahrensstufen (a1), (b1) und (c1) kombiniert durchgeführt werden. Bei Verwendung derselben Lösungsmittelgemische sind dabei auch Eintopfreaktionen möglich.

25 In den folgenden Beispielen beziehen sich Mengenangaben auf das Gewicht, sofern nicht speziell anderer Definitionen angegeben sind.

#### Beispiel 1

2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester

- 30 Zu einer Lösung von 73 g 2-Chlorsulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester (98,7 %ig) in 189 g Xylol und 150 g Acetonitril werden bei 18-22 °C insgesamt 9,1 g Ammoniak

innerhalb von 1 Stunde eingegast. Anschließend wird für 1 Stunde unter Rühren Stickstoff durch die Suspension geleitet. Restlicher Ammoniak wird durch Abdestillieren von wenig Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird auf Rückfluß erhitzt, heiß filtriert und der Rückstand erschöpfend mit frischem Acetonitril ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden destillativ eingeeengt und der Rückstand kalt filtriert. Man erhält 66,8 g weißer Nadeln von 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester.

#### Beispiel 2

10 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester

Eine Lösung von 144,2 g 2-Chlorsulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester in 217,4 g Xylol und 150 g Ethylacetat wird unter Rühren innerhalb von 4 Stunden bei 35 bis 37 °C zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Essigsäureethylester (156,5 g) dosiert. Zeitgleich werden insgesamt 16,7 g Ammoniak mit einer Geschwindigkeit eingeleitet, wie Ammoniak verbraucht wird. Es wird 1 Stunde nachgerührt, überschüssiges Ammoniak durch Andestillieren im Vakuum entfernt, auf Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Der Filterkuchen wird mit siedendem Ethylacetat erschöpfend ausgekocht. Dann wird Ethylacetat weitgehend abdestilliert und die verbleibende xylolische Suspension des Produktes auf 20 °C abgekühlt. Nach Filtration und Trocknen im Vakuum erhält man 132,2 g 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester (Reinheit 99,3 %)

#### Beispiel 3

25 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester

Es wird wie in Beispiel 2 verfahren, wobei jedoch anstelle einer Lösung des Sulfochlorids in 217,4 g Xylol und 150 g Essigsäureethylester eine Lösung des Sulfochlorids in 300 g Xylol und 75 g Essigsäureethylester eingesetzt wird. Dabei werden 130 g 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester (Reinheit 99 %) erhalten.

## Beispiel 4

## 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester

- 5 Es wird wie in Beispiel 2 verfahren, wobei jedoch anstelle einer Lösung des Sulfochlorids in 217,4 g Xylol und 150 g Essigsäureethylester eine Lösung des Sulfochlorids in 300 g Xylol und 75 g Acetonitril eingesetzt wird. Dabei werden 131 g 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester (Reinheit 99 %) erhalten.

## 10 Beispiel 5

## 4-Iod-2-isocyanatosulfonyl-benzoesäuremethylester

- 15 150 ml trockenes Xylol und 6,84 ml n-Butylisocyanat werden unter Stickstoff-Schutzgas auf 126 - 128 °C erhitzt. Danach wird zunächst Phosgen (insgesamt 50 g) über die Oberfläche zugeführt. Der Phosgenstrom wird so geregelt, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 126 - 128 °C bleibt. Gegebenenfalls wird die Phosgendosierung reduziert oder unterbrochen. Aus dem Reaktionsgemisch entweichendes Phosgen wird mittels eines auf -20 °C gekühlten Kühlers kondensiert und ins Reaktionsgemisch zurückgeleitet.

## 20

- Während der Einleitung des Phosgens werden 90 g 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester als Suspension in 336 ml Xylol portionsweise innerhalb von 20 Stunden unter Rühren zugegeben. Nach weiteren 10 Stunden Rühren unter einer mit Phosgen gesättigten Atmosphäre werden bei gleicher Reaktionstemperatur 300 ml eines Gemisches von n-Butylisocyanat und Xylol unter reduziertem Druck (100 bis 120 mbar, 78 bis 80 °C) abdestilliert, wobei während der Destillation wieder 400 ml trockenes Xylol in drei Portionen zugegeben werden. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 92,8 % d.Th.

## 25

## Beispiel 6

## 4-Iod-2-isocyanatosulfonyl-benzoesäuremethylester (bei Verwendung einer Vorlage)

- 5 Zu einer Lösung von 4-Iod-2-isocyanatosulfonyl-benzoesäuremethylester (19,7 g als 14,8 %igen Lösung in Xylol) werden unter Stickstoff-Schutzgas 3,73 ml n-Butylisocyanat und 250 ml Xylol gegeben. Die Mischung wird unter Rühren auf 126 - 128 °C erhitzt, und Phosgen wird über die Oberfläche zugegeben. Der Phosgenstrom wird so geregelt, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 126 - 128 °C bleibt. Gegebenenfalls wird die Phosgendosierung reduziert oder unterbrochen. Aus dem Reaktionsgemisch entweichendes Phosgen wird mittels eines auf -20 °C gekühlten Kühlers kondensiert und ins Reaktionsgemisch zurückgeleitet. Gleichzeitig werden 90 g 2-Amidosulfonyl-4-iod-benzoesäuremethylester als Suspension in 216 ml Xylol portionsweise innerhalb von 10 Stunden unter Rühren zugegeben. Nach weiteren 10 Stunden unter Rühren in einer mit Phosgen gesättigten Atmosphäre bei gleicher Reaktionstemperatur werden 300 ml eines Gemisches von n-Butylisocyanat und Xylol unter reduziertem Druck abdestilliert, wobei während der Destillation 433 ml trockenes Xylol wieder zugeführt werden. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 94,8 % d.Th.

## 20

## Beispiel 7 (Kupplung)

## 4-Iod-2-[N-(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)-aminocarbonyl]-aminosulfonyl-benzoesäuremethylester

## 25

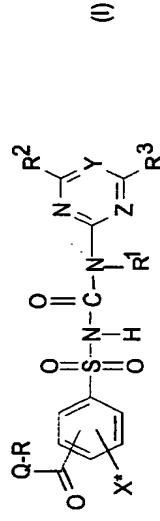
- Zur Suspension von 84,5 g 2-Amino-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin in 670 g Ethylacetat wird unter Schutzgas innerhalb von 4 Stunden eine 14,5 %ige Lösung (1465 g) von 4-Iod-2-isocyanatosulfonyl-benzoesäuremethylester in Xylol mit einer konstanten Rate bei 50 °C zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird ca. 4 Stunden bei derselben Temperatur geführt, bevor das Ethylacetat im Vakuum (80 - 60 mbar, T = 50 °C) abdestilliert wird. Die verbleibende Suspension wird abgesaugt, der

## 30

Feststoff mit verdünnter Salzsäure mehrfach gewaschen und getrocknet; gegebenenfalls kann der Salzsäure Aceton beigesetzt werden. Es werden 297 g. (Gehalt > 98 %) der Titelverbindung erhalten; Ausbeute 99,2 % d. Th.

# Patentanläsprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) oder deren Salze,



5

worin

Q Sauerstoff, Schwefel oder -N(R<sup>4</sup>)-,

X\* Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Methoxy,

Y, Z unabhängig voneinander CH oder N, wobei Y und Z nicht gleichzeitig CH sind,

10

R Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das ein- bis vierfach durch Reste aus der Gruppe Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, CN, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy]-carbonyl und (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl

substituiert ist; oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, das unsubstituiert oder durch Reste aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio und Halogen

15

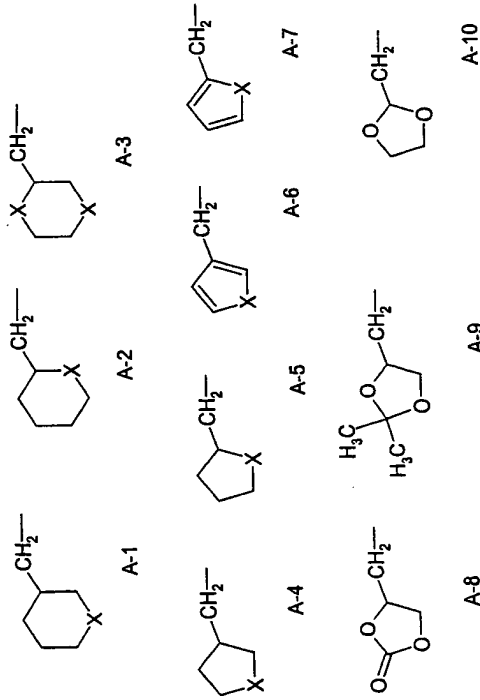
substituiert ist; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkenyl; Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, das im Phenylrest unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halo

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Haloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy]-carbonyl, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]-carbonyloxy, Carbonamid, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]-

carbonylamino, [(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]-aminocarbonyl, Di-[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl]-aminocarbonyl und Nitro substituiert ist, oder einen Rest der Formeln A-1 bis A-10

20

23



worin

X O, S, S(O) oder SO<sub>2</sub>;5 R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, wobei jeder beiden letzten genannten Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy substituiert ist;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylthio,

wobei jeder der letztgenannten drei Reste unsubstituiert oder ein- oder

mehrfach durch Halogen oder ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylthio substituiert ist; oder einen Rest der Formel NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyloxy oder (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkinyloxy;

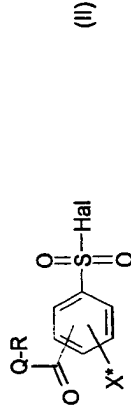
15 R<sup>4</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy und

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Halobalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeuten,

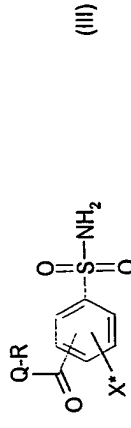
dadurch gekennzeichnet, daß man

20 a) eine Verbindung der Formel (II)

24



worin Hal ein Halogenatom bedeutet und R, Q und X\* wie in Formel (I) definiert sind,  
 5 durch Ammonolyse mit Ammoniak zur Verbindung der Formel (III) umgesetzt



10 worin R, Q und X\* wie in Formel (I) definiert sind,

vorzugsweise

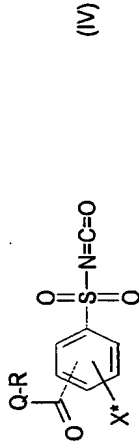
(a) die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittelgemisch enthaltend

(1) einen oder mehrere gegebenenfalls halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe [Lösungsmittel (1)] und

(2) ein oder mehrere polare aprotische Lösungsmittel [Lösungsmittel (2)], im Gewichtsverhältnis Lösungsmittel (1):Lösungsmittel (2) von 20:1 bis 1:1, vorzugsweise von 10:1 bis 1,4:1 durchgeführt,

20

(b) die erhaltenen Verbindung (III) mit oder ohne Zwischenisolierung mit Phosgen zum Phenylsulfonylisocyanat der Formel (IV) umsetzt,



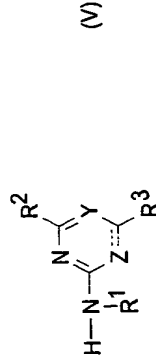
worin R, Q und X\* wie in Formel (I) definiert sind,

5 vorzugsweise

(b1) die Umsetzung mit Phosgen in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines oder mehrerer Isocyanate der Formel R'-NCO als Katalysator, wobei R' ein Kohlenwasserstoffrest ist, der unsubstituiert oder substituiert ist, oder eines Gemisches mehrerer dieser Isocyanate als Katalysator mit oder ohne Zugabe einer Aminbase durchführt,

10

(c) die erhaltenen Verbindung (IV) mit oder ohne Zwischenisolierung in einem organischen Lösungsmittel mit einem Amin der Formel (V)



15

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y und Z wie in Formel (I) definiert sind,

zum Sulfonylharnstoff der Formel (I) oder dessen Salzen umsetzt,

20

vorzugsweise

(c1) die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von mehr als 110 °C und einem polaren aprotischen Lösungsmittel durchführt,

25

wobei im Verfahren mindestens einer der bevorzugten Teilschritte (a1) und (c1) durchgeführt wird.

5 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I) oder deren Salzen

Q ein Sauerstoffatom,

X\* ein Wasserstoffatom oder Halogenatom,

R (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkynyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Haloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>2</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

Y ein Stickstoffatom und

15 Z ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I) oder deren Salzen

20 X\* ein Iodatom,

R Methyl oder Ethyl,

R<sup>2</sup> Methoxy,

R<sup>3</sup> Methyl und

Z ein Stickstoffatom

25 bedeuten.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in der Stufe (a1) in einem organischen Lösungsmittelgemisch, enthaltend

30 (1) einen oder mehrere gegebenenfalls halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe aus der Gruppe Xylol, Toluol, Chlorbenzol und

Dichlorbenzol, [Lösungsmittel (1)] und

- (2) ein oder mehrere polare aprotische Lösungsmittel [Lösungsmittel (2)] aus der Gruppe enthaltend Nitrile, Ester, Ether, Amide, Ketone und Gemische aus zwei oder mehreren der polaren Lösungsmitteln,  
5 durchgeführt wird.

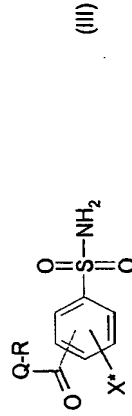
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in der Stufe (b1) in Gegenwart eines oder mehrerer Isocyanate aus der Gruppe N-Alkylisocyanate, N-Cycloalkylisocyanate und N-Arylisocyanate als Katalysator durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in der Stufe (b1) in Gegenwart von n-Butylisocyanat oder Cyclohexylisocyanat als Katalysator durchgeführt wird.

15

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in der Stufe (c1) in Xylol/Essigsäureethylester oder Xylol/Acetonitril durchgeführt wird.

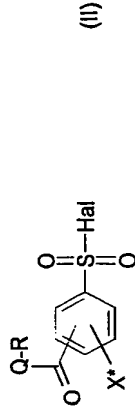
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III),



worin R, Q und X\* wie in Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind,

25

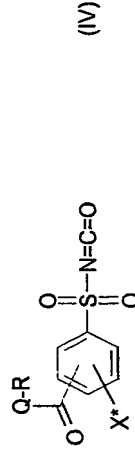
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



worin Hal ein Halogenatom bedeutet und R, Q und X\* wie in Formel (II) definiert sind,

- 5 durch Ammonolyse mit Ammoniak zur Verbindung der Formel (III) umgesetzt und dabei die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittelgemisch enthaltend  
(1) einen oder mehrere gegebenenfalls halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe [Lösungsmittel (1)] und  
(2) ein oder mehrere polare aprotische Lösungsmittel [Lösungsmittel (2)],  
10 im Gewichtsverhältnis Lösungsmittel (1):Lösungsmittel (2) von 20:1 bis 1:1 durchgeführt.

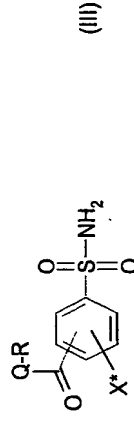
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV),



15

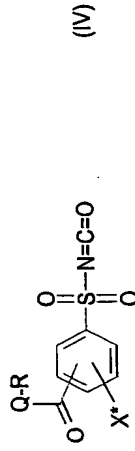
worin R und Q wie in Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind und X Halogen bedeutet,  
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (III),

20

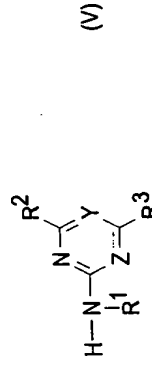


5 worin R, Q und X\* wie in Formel (II) definiert sind,  
mit Phosgen in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines oder mehrerer Isocyanate der Formel R'-NCO als Katalysator, wobei R' ein Kohlenwasserstoffrest ist, der unsubstituiert oder substituiert ist, mit oder ohne Zugabe einer Aminbase oder anderen Base als Ko-katalysator zum Phenylsulfonylisocyanat der Formel (IV) umgesetzt.

10 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder deren Salzen, wie sie nach einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (IV),



15 worin R, Q und X\* wie in Formel (I) definiert sind,  
mit einem Amin der Formel (V)



20 20 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y und Z wie in Formel (I) definiert sind,  
in einem Lösungsmittelgemisch aus einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von mehr als 110 °C und einem polaren aprotischen Lösungsmittel zum Sulfonylharnstoff der Formel (I) oder dessen Salzen umgesetzt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass  
am Phenylring

5 - die Gruppe -CO-Q-R in Orthostellung zur substituierten Sulfonylgruppe steht,  
- die Gruppe X\* = Halogen in Parastellung zur Gruppe -CO-Q-R steht und  
- X = Halogen, vorzugsweise Iod bedeutet.

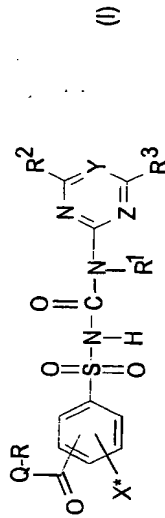


## Zusammenfassung

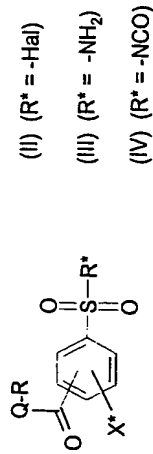
# Verfahren zur Herstellung substituierter Phenylsulfonylharnstoffe aus Sulfohalogeniden

5

Die Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren für Verbindung (I) oder deren Salze,



worin  $Q, X^*, Y, Z, R, R^1, R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man



10

- a) eine Verb. (I!) worin Hal = Halogenatom, zu (III) ammoniolisiert, vorzugsw.  
(a1) die Umsetzung im organischen Lösungsmittelgemisch (LM-Gemisch) enth.  
(1) ggf. halogenierte aromatische KW [Lösungsmittel (1)] und (2) polare aprotische Lösungsmittel [Lösungsmittel (2)], im Gewichtsverhältnis LM (1):LM (2) von 20:1 bis 1:1, durchführt,

15

- (b) die Verb. (III) mit Phenylsulfonylisocyanat der Formel (IV) phosgeniert, wobei Phosgenierungen einiger Verbdg. ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind,

- (c) die erhaltenen Verbindung (IV) in org. LM mit Aminoheterocyclus  $H_2N$ -Het (Het = Heterocyclus wie in (I)) zur Verb. (I) od. Salzen umsetzt, vorzugsw.

20

- (c1) die Umsetzung in LM-Gemisch aus ggf. halogeniertem arom. KW mit einem Sdp. von mehr als 110 °C u. polarem aprotischen LM durchführt,

SDP. von mehr als 110 °C u. polarem aprotischen LM durchführt,

wobei im Verfahren mindestens einer der bevorzugten Teilschritte (a1) und (c1) durchgeführt wird.

